



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
MÉRIDA-VENEZUELA



ISSN 0543-517-X
Depósito Legal pp 1958 02
ME 1003

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

FUNDADA EN 1958



"REVISTA PATRIMONIO ULA"

Volumen 66, Número 2
julio-diciembre 2024

EDITORIAL

Los fitofármacos, usos y precauciones

Los fitofármacos son medicamentos elaborados a partir de plantas medicinales que contienen principios activos con propiedades terapéuticas. Su uso se basa en la fitoterapia, que es la aplicación de ingredientes activos de origen vegetal para prevenir, tratar o aliviar diversas enfermedades y trastornos de salud. Los fitofármacos han sido utilizados tradicionalmente en diversas culturas y han ganado popularidad en la medicina alternativa y complementaria debido a su origen natural y a la percepción que se tiene de ser menos tóxicos para el organismo en comparación con los fármacos sintéticos. Estos productos naturales tienen una amplia gama de aplicaciones terapéuticas y pueden ser usados en el tratamiento de diversas afecciones, como enfermedades respiratorias, gastrointestinales, dermatológicas, entre otras. Algunas plantas medicinales que se utilizan para la elaboración de fitofármacos incluyen el *Panax quinquefolius* comúnmente conocido como ginseng, el cual se usa popularmente para fortalecer el sistema inmunológico, tratar las infecciones de las vías respiratorias superiores, la diabetes, entre otras afecciones. Otra planta de uso popular es el *Taraxacum officinale* (diente de león), el cual se utiliza como diurético y para aliviar algunos trastornos de la digestión. Por su parte, el *Aloe vera* (sábila) es comúnmente usado para aliviar las quemaduras de la piel por su efecto cicatrizante, disminuir la psoriasis e incluso el acné. Otra planta de uso popular es la *Valeriana officinalis* (valeriana), que se utiliza para tratar la ansiedad, excitabilidad y el insomnio. Es importante tener en cuenta que, si bien los fitofármacos se consideran productos naturales, no están exentos de efectos secundarios y contraindicaciones. Su uso debe ser supervisado por profesionales de la salud competentes, ya que pueden interactuar con otros medicamentos y provocar efectos no deseados. Además, es fundamental adquirir estos productos de fuentes confiables y asegurarse de su calidad y composición. En resumen, los fitofármacos son medicamentos derivados de plantas medicinales con propiedades terapéuticas que se utilizan en la fitoterapia para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos de salud. Su uso adecuado y seguro requiere la supervisión de profesionales de la salud y la selección de productos de calidad.

Janne Rojas Vera, PhD

Sección Productos Naturales, IIFFB

Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ULA

Editora de la Revista de la Facultad de Farmacia

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Vol. 66, N° 2

julio-diciembre 2024

ISSN 0543- 517-X Depósito Legal pp 1958 02 ME 1003

ISSN 2244-8845 Electrónico Depósito Legal ppi 2012 02
ME 4102

CONTENIDO

ARTÍCULOS ORIGINALES

Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antibacteriana del extracto metanólico de las hojas de *Baccharis prunifolia* Kunt

Preliminary phytochemical study and antibacterial activity evaluation of methanolic extract of *Baccharis prunifolia* Kunt. leaves.

Autores: Buitrago-Díaz Alexis Alberto, Rojas-Vera Janne, Velasco-Carrillo Judith, Meléndez-González Pablo Antonio.....3

Comparación de los niveles tisulares de dos antimoniales leishmanicidas.

Comparison of tissue levels of two leishmanicidal antimonials.

Autores: Briceño-Páez Luisa Carolina, Petit de Peña Yaneira, Vicuña-Fernández Nelson, Guillen-Cañizares Juan Carlos, Vásquez Laura, Scorza-Dagert José Vicente.13

Frecuencia de enterobacterias en individuos con sinusitis aislados de muestras nasofaríngeas.

Frequency of enterobacteria in individuals with sinusitis isolated from nasopharyngeal samples.

Autores: Hernández-Bastidas Vanessa, Rojas Clody, Alviárez Evelyn, Oropeza, Ángel, Montilla Rafael, Hernández León.....23

Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de *Clusia minor* L.

Chemical composition and antibacterial activity of *Clusia minor* L. essential oil.

Autores: Cordero Yndra, Pérez-Colmenares Alida, Obregón-Díaz Ysbelia, †Rojas-Fermín Luis, Aparicio-Zambrano Rosa, Hernández-Mejías Johanna, Palencia Miguel Eduardo, Salazar-Vivas Emilio.....31

Normas Editoriales.....38

Reglamento para el Arbitraje.....39

Índice Acumulado.....41

Artículo original

Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antibacteriana del extracto metanólico de las hojas de *Baccharis prunifolia* Kunt.

Preliminary phytochemical study and antibacterial activity evaluation of methanolic extract of *Baccharis prunifolia* Kunt. leaves.

Buitrago-Díaz Alexis Alberto^{1,2*}, Rojas-Vera Janne¹, Velasco-Carrillo Judith³, Meléndez-González Pablo Antonio⁴.

¹Grupo de Investigación “Biomoléculas Orgánicas”, Instituto de Investigaciones, Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, Venezuela. ²Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, Venezuela. ³Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, Venezuela. ⁴Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos, Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, Venezuela.

Recibido: 14 de junio de 2024 –Aceptado: 25 de agosto de 2024

RESUMEN

El uso indiscriminado de los antibióticos es considerado una amenaza a la salud pública y un desafío para la medicina moderna en la búsqueda de nuevas moléculas activas de fuentes naturales. *Baccharis prunifolia* (Asteraceae), un arbusto recolectado en el páramo de Piñango del estado Mérida, fue sometido a un proceso de maceración a temperatura ambiente con metanol, posteriormente el concentrado alcohólico de las hojas (**HBp**) fue analizado cualitativamente aplicando diversas reacciones colorimétricas que permitieron establecer la presencia en cantidades moderadas de fenoles, flavonoides, taninos y cumarinas. De igual manera, mínimas proporciones de alcaloides, glicósidos cardiotónicos y esteroides, así como ausencia de saponinas y mucílagos. Por otra parte, el ensayo antibacteriano de **HBp** realizado por el método de difusión en agar con discos de papel (Kirby-Bauer) solo mostró efecto frente a la bacteria grampositiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) a una concentración inhibitoria mínima de 100 mg mL⁻¹.

PALABRAS CLAVE

Baccharis prunifolia, tamizaje fitoquímico, actividad antibacteriana, metabolitos secundarios.

ABSTRACT

The indiscriminate use of antibiotics is considered a threat to public health and it is challenging the modern medicine to carry on searching for new active molecules from natural sources. *Baccharis prunifolia* (Asteraceae), a shrub collected from Piñango paramo, Mérida State, was subjected to a room temperature maceration process with methanol, subsequently, the concentrated alcohol extract leaves (**HBp**) were qualitatively analyzed applying several colorimetric reactions that allowed to established the presence of moderate quantities of phenols, flavonoids, tannins and coumarins. Similarly, minimum amounts of alkaloids, cardiotonic glycosides and steroids, likewise, absence of saponins and mucilages. On the other hand, the antibacterial activity assay of **HBp** carried out through the disk diffusion agar method (Kirby-

Bauer) only showed effect against grampositive bacteria *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) at minimum inhibitory concentration of 100 mgmL⁻¹.

KEY WORDS

Baccharis prunifolia, phytochemical screening, antibacterial activity, secondary metabolites.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos es considerada una amenaza a la salud pública y un desafío para la medicina moderna en la búsqueda de nuevas moléculas activas. Su alta incidencia se asocia al incremento de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes presentes en las unidades de cuidados intensivos, así como al uso indebido de algunos fármacos [1,2]. Motivo por el cual los productos naturales continúan siendo una fuente inagotable para el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos con actividad antimicrobiana [3].

El género *Baccharis* (Asteraceae) se encuentra representado por 500 especies, ampliamente distribuidas en Brasil, Argentina, Colombia, Chile, Venezuela y México; descritas como arbustos perennes con indumento en tallos, hojas pubescentes y flores de color blanco o amarillento [4-6]. En Venezuela se encuentran las especies: *B. brachylaenoides* DC, *B. latifolia* (Ruiz & Pav.) Pers., *B. meridensis* Steyerl., *B. nitida* (Ruiz & Pav.) Pers., *B. pedunculata* (Miller) Cabrera, *B. prunifolia* Kunth, *B. tricuneata* (L.f.) Pers. y *B. trinervis* Pers, ampliamente distribuidas en los páramos de los estados Táchira, Mérida y Trujillo en altitudes superiores a los 2500 m s. n. m. De igual manera, se localizan algunas especies en las zonas montañosas de Amazonas, Barinas, Distrito Federal, Falcón, Miranda, Monagas y Lara [7].

Los estudios fitoquímicos para las especies del género *Baccharis* reportan altas concentraciones de diversos flavonoides y terpenos considerados marcadores quimiotaxonómicos. Asimismo, otras estructuras químicas relacionadas con los ácidos grasos, cumarinas, entclerodanos y chalconas [4,8-10]. En la medicina tradicional las diferentes partes

de la planta son utilizadas en cocimiento para el tratamiento de úlceras, fiebres, dolores musculares, anemias y trastornos digestivos [10,11]. La literatura especializada reporta diversos estudios sobre los ensayos biológicos para los extractos, compuestos aislados y aceites esenciales de algunas especies del género; destacando su acción antimicrobiana contra una variedad de microorganismos, a saber: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium gypseum*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, entre otros [5,6,9,11-16].

Los diversos ensayos para determinar actividad antioxidante *In Vitro* realizados en algunas especies del género *Baccharis* establecen una elevada capacidad para estabilizar los radicales libres por la presencia de los compuestos oxigenados quercitrina, isoquercitrina, rutina, hispidulina, eupafolina y algunos derivados del ácido clorogénico [4,9,17].

Por otro lado, el estudio citotóxico realizado con el extracto metanólico de las partes aéreas de *Baccharis obtusifolia* y los compuestos aislados 5,4'-dihidroxi-7-metoxiflavanona y 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona mostraron un efecto marcado sobre la inhibición en la proliferación de las líneas celulares de próstata (PC-3), colon (RKO), astrocitos (D-384) y mamas (MCF-7) [8].

En otro estudio determinaron que la administración del extracto acuoso de las hojas de *Baccharis trimera* en ratones de la raza Swiss (80 mg/kg) sometidos a estímulos mecánicos (alodinia), calentamiento plantar (hiperalgesia) y edema podal, conllevó a un descenso progresivo del proceso noniceptivo, el cual detectaron por la variación en la concentración de los linfocitos en sangre al contrastarlo con los valores obtenidos con el fármaco de referencia Diclofenac sodico® [13].

Con los compuestos pectolinaringenina, hispidulina y ácido cafeico aislados del extracto etanólico de *Baccharis uncinella* realizaron un ensayo *In Vitro* contra tripomastigotes de varias cepas de *Leishmania* obteniendo valores de IC₅₀ inferiores a 61 mg mL⁻¹ [18]. Otro estudio llevado

a cabo con el flavonoide sakuranetina derivado de la fase clorofórmica de las hojas de *Baccharis retusa*, mostró acción contra promastigotes y amastigotes de *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* y *Leishmania* spp. con valores de IC₅₀ entre 43 a 52 µg mL⁻¹. De igual manera, un efecto inhibitorio sobre los tripomastigotes de *Tripanosoma cruzi* a un IC₅₀ de 20,17 µg mL⁻¹ [19].

La presente investigación tiene como objetivo determinar cualitativamente la presencia de algunos metabolitos secundarios en el extracto metanólico de las hojas de *Baccharis prunifolia* Kunt. y evaluar la actividad antibacteriana contra microorganismos grampositivos y gramnegativos de referencia internacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Recolección del material vegetal: las hojas de *Baccharis prunifolia* (HBp) se recolectaron a una altitud de 4118 m s. n. m. (8°86'95" N-70°84'40" W), en el sector collado del Cóndor ubicado a 20 km de la población de Piñango, Municipio Miranda del estado Mérida.

Determinación taxonómica de la planta: la identificación de la muestra vegetal recolectada fue realizada por el Dr. Pablo Meléndez. Una muestra testigo con el código **JR 63** fue depositada en el Herbario "Dr. Luis Ruíz Terán" (MERF), Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Selección y tratamiento del material vegetal: una cantidad equivalente a 250 g de las hojas recolectadas se sometieron a un proceso de secado utilizando un horno eléctrico a la temperatura de 40°C durante al menos 72 horas. Transcurrido este tiempo, la muestra libre de humedad y quebradiza al tacto fue sometida a un proceso de molienda hasta obtener un polvo equivalente a 180 g de HBp, el cual fue colocado en un envase rotulado y conservado en un lugar fresco.

Extracción por maceración: con el polvo de HBp se realizó una extracción sólido-líquido por maceración en frío utilizando como solvente metanol durante dos ciclos continuos de cinco días. La solución resultante se filtró por gravedad y concentró destilando el solvente a presión reducida

utilizando un rotavapor a la temperatura de 40°C. El extracto con un peso de 16 g fue colocado en un frasco de color ámbar identificado y conservado bajo refrigeración hasta el día del análisis.

Tamizaje Fitoquímico: el ensayo cualitativo preliminar para el extracto metanólico de HBp se realizó aplicando diferentes reacciones colorimétricas y separaciones cromatográficas que permitieron identificar de manera cualitativa la presencia de alcaloides, antraquinonas, glicósidos, saponinas, flavonoides, cumarinas, mucílagos, taninos, esteroides y fenoles. Este procedimiento, consistió en tomar tres porciones del extracto colocados por separado en tubos de ensayo para luego disolverlos utilizando un solvente adecuado con la ayuda de un agitador tipo vortex. El contenido de cada tubo fue filtrado y su pH ajustado añadiendo gotas de ácido o base según los requerimientos para cada ensayo. Finalmente, se adicionó a la solución resultante el correspondiente reactivo y luego de algunos minutos de reacción se verificó la aparición de un color característico indicativo de la presencia de los metabolitos secundarios [20-23]. Los resultados para cada ensayo son descritos a continuación:

- a) Prueba para alcaloides: reactivo de Dragendorff: precipitado rojo-pardo.
- b) Pruebas para antraquinonas: ácido sulfúrico concentrado: rojo (quinonas). Hidróxido de amonio concentrado: rojo (antraquinonas).
- c) Pruebas para glicósidos y glicósidos cardiotónicos: solución de hidróxido de sodio 2 N: amarillo (glicósidos). Reactivo de Keller-Killiani interfase marrón (azúcares 2-desoxigenados).
- d) Pruebas para saponinas: altura de la espuma entre 8-10 mm estable por 30 minutos con la adición de bicarbonato de sodio. Formación de espuma con estructura en forma de panel de abeja (saponinas).
- e) Pruebas para flavonoides: reacción de Shinoda: rojo (auronas, flavonas, flavonoles y/o chalconas), anaranjado a rojo, (flavonas) y magenta (flavononas). Reacción de Pew's: rojo púrpura o rojo cereza (dihidroflavonas), rosa o café (flavanonas y/o dihidrochalconas). Solución de hidróxido de sodio 10%: amarillo a rojo (xantonas y/o flavonas), café a púrpura rojizo (chalconas) y azul (antocianinas).

- f) Prueba para cumarinas: hidróxido de amonio concentrado: fluorescencia de color azul, verde o amarillo a una longitud de onda de 365 nm.
- g) Pruebas para taninos: solución de gelatina al 1% y solución de gelatina 1% con cloruro de sodio al 10%: precipitado blanco (taninos). Solución de tricloruro férrico al 10%: rojo-vino (compuestos fenólicos), verde intenso (taninos pirocatecólicos) y azul (taninos pirogalactánicos). Solución de ferricianuro de potasio al 1%: azul (compuestos fenólicos).
- h) Prueba para mucilagos: enfriamiento a 0-5°C: consistencia gelatinosa.
- i) Pruebas para esteroides y triterpenoides: reacción de Lieberman Bouchard: interfase azul o verde (esteroides), interfase amarillo-anaranjado (triterpenoides). Reacción de Rosenthaler vainillina: Interfase violeta (triterpenoides). Ensayo de Salkowski: interfase marrón-rojizo (anillo esteroideo).
- j) Prueba para fenoles: solución de tricloruro de hierro en cloruro de sodio 0,9% m/v: rojo vino, verde o azul.

Actividad antibacteriana: se evaluó aplicando el método de difusión en agar con discos de papel descrito por Velasco y cols., (2005); utilizando las bacterias de referencia internacional *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 23357) y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853); las cuales fueron reactivadas desde su medio de conservación a temperatura ambiente y verificadas en cuanto a su pureza [24,25].

Posteriormente, cada inóculo bacteriano se preparó en solución salina al 0,85% m/v ajustando el grado de turbidez con el patrón McFarland N° 0,5 equivalente a 10^{6-8} UFC/mL.

Los inóculos se sembraron por separado de manera confluyente en la superficie del agar Müller Hinton utilizando un hisopo estéril, luego se colocaron los discos de papel de filtro con un diámetro de 6 mm impregnados con 20 μ L de: extracto metanólico de **HBp**, solvente (control negativo) y fármacos de referencia para cada microorganismo (controles positivos).

Los medios de cultivo inoculados se preincubaron durante 18 h a 4°C para favorecer la difusión de los compuestos presentes en la muestra de **HBp**. Posteriormente, se incubaron a 37°C durante 24 h para luego realizar las lecturas de los halos de inhibición expresadas en milímetros. Finalmente, se determinó la concentración inhibitoria mínima (**CIM**) frente a aquellos microorganismos que mostraron sensibilidad, preparando las correspondientes diluciones del **HBp** en el rango de concentración de 100 μ g mL⁻¹ a 600 μ g mL⁻¹ [26].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados que se presentan en la Tabla 1 para el ensayo preliminar cualitativo permitieron establecer para el extracto metanólico de **HBp** la presencia principalmente de compuestos aromáticos oxigenados. En ese sentido, la reacción de óxido reducción con la sal férrica determinó una elevada concentración de compuestos fenólicos.

TABLA 1
Tamizaje fitoquímico del extracto metanólico de *Baccharis prunifolia*.

Metabolito secundario	Pruebas	Resultados HBp	Metabolito secundario	Pruebas	Resultados HBp
Alcaloides	Dragendorff	+	Mucilagos	Enfriamiento a 0-5°C	-
Glicósidos y glicósidos cardiotónicos	NaOH 2N	+	Fenoles	FeCl ₃ / NaCl 0,9%	+++
	Keller Killiani	+		Esteroides y triterpenoides	Lieberman Bouchard
Antraquinonas	H ₂ SO ₄ (conc)	-	Rosenthaler		+
	NH ₄ OH (conc)	-	Salkowski		+
Flavonoides	Reacción de Pew's	+	Taninos	Gelatina al 1%	-
	Shinoda	-		Gelatina 1% / NaCl 10%:	-
	NaOH 10%	++		FeCl ₃ 10%	++
Cumarinas	NH ₄ OH (conc)	+++	Saponinas	K ₃ Fe(CN) ₆ 1%	-
				H ₂ O	-
				NaHCO ₃	-

HBp: hojas *Baccharis prunifolia*., ausente(-), baja: (+), moderada: (++) , alta: (+++)

De igual manera, la aparición del color azul intenso observado bajo la luz UV a la longitud de 365 nm producto de la reacción con el hidróxido de amonio fue indicativo de un alto contenido de estructuras con núcleos relacionados con las benzopironas.

La adición de la base fuerte que interaccionó con los grupos hidroxilos proporcionó una coloración roja de moderada intensidad asociada a la presencia de compuestos del tipo xantona y/o flavonas. Por su parte, la reacción de la muestra de **HBp** con la sal de tricloruro férrico preparada en solución salina originó la aparición de un color azul para cantidades moderadas de taninos pirogalatánicos.

Con relación a las pruebas colorimétricas de Pew's, Dragendorff, Keller Killiani, Lieberman-Bouchard, Rosenthaler y Salkowski; la baja percepción para las correspondientes coloraciones evidenció la presencia en pequeñas cantidades de especies químicas relacionadas con: dihidroflavonas, alcaloides, glicósidos, esteroides y triterpenoides. Finalmente, se comprobó la ausencia de mucílagos y saponinas.

Las plantas del género *Baccharis* se caracterizan principalmente por la presencia de terpenos, cloredanos, labdanos, cumarinas y flavonoides, los cuales, son considerados como marcadores quimiotaxonómicos dentro de la familia Asteraceae y poseen importantes propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, citotóxicas, entre otras. [8,10,14,27]. En contraste con los resultados obtenidos en el tamizaje fitoquímico para el extracto metanólico de **HBp**, se puede confirmar la presencia en cantidades representativas de este tipo de estructuras cíclicas con algunas funciones oxigenadas.

Algunos investigadores reportan para el género *Baccharis* la presencia de una variedad de compuestos químicos, en ese sentido, Herrera y cols. (2017), realizaron un cribado fitoquímico con los extractos preparados en solventes de diferentes polaridades con las hojas de *B. latifolia*, encontrando mayor cantidad de compuestos fenólicos para las muestras en etanol, cloroformo y ácido clorhídrico al 25% m/v. De igual manera, este último medio de extracción proporcionó la mayor presencia de compuestos del tipo flavonoides y alcaloidales [28].

Diversas muestras colectadas en el valle de Zongo ubicado al noroeste de la ciudad de La Paz-Bolivia a una altitud de 4800 m s. n. m. fueron utilizadas por Ibáñez-Calero y cols. (2016), para determinar en los extractos etanólicos de las diferentes partes aéreas sus propiedades como colorantes y fotoprotectores. El ensayo colorimétrico preliminar para el concentrado alcohólico de las flores de *B. pentlandii* arrojó una mayor proporción de fenoles, flavonoides, taninos, chalconas y quinonas, asimismo, ausencia de cumarinas, antocianinas y esteroides. De igual manera, la presencia de los diferentes compuestos aromáticos oxigenados proporcionó para el ensayo espectroscópico una elevada absorción para la región **Uv-A** y **Uv-B** a la concentración de 10 µg mL⁻¹ [29].

Otro estudio de prospección fitoquímica realizado con ocho plantas colectadas en la población de Mato Grosso al sur de Brasil, mostró que el extracto etanólico de *B. dracunculifolia* contenía principalmente fenoles, taninos, esteroides y flavonoides; con un efecto tóxico de moderado a bajo contra los nauplios de *Artemia salina* a la concentración de 347 µg mL⁻¹ [30]. Por otra parte, la administración oral de una mezcla de los extractos etanólicos de *B. genistelloides* y *Chuquiraga spinosa* a un grupo de ratas machos albinos con hiperplasia prostática benigna condujo a una disminución de la lesión tumoral y mejoras en algunos marcadores bioquímicos, efecto relacionado con la presencia para ambas especies, de considerables concentraciones de fenoles, flavonoides, esteroides y taninos, los cuales, se presume puedan ser los responsables de la actividad antioxidante y antiinflamatoria [31].

En otro orden de ideas, los resultados para la actividad antibacteriana que se presentan en la Tabla 2, indican que el extracto metanólico de **HBp** inhibió de manera selectiva el crecimiento de *S. aureus* con un halo de inhibición de 8 mm. Con esta información se realizaron sucesivas diluciones del concentrado vegetal en metanol para determinar la **CIM** la cual fue de 100 µg mL⁻¹.

Considerando la clasificación para la actividad antimicrobiana en los extractos y compuestos puros establecida por Kuete (2010), donde los valores de **CIM** inferiores a 100 µg mL⁻¹ se consideran como fuerte inhibición bacteriana, concentraciones entre

100 µg mL⁻¹ a 625 µg mL⁻¹ su efecto es moderado; mientras que los valores superiores a 625 µg mL⁻¹ la acción es mínima [32]. El resultado obtenido en la presente investigación para el extracto

metanólico de **HBp** indica una acción inhibitoria entre alta a moderada contra la bacteria *S. aureus* [33,34].

TABLA 2.
Actividad antibacteriana del extracto metanólico de *Baccharis prunifolia*.

Microorganismos	HBp	Zona de inhibición (mm)*					CIM µg/mL
		Antibióticos					
		LI	VA	CE	AZ	PI	
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	8*	46*					100
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212)	NA		22*				NE
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	NA			36*			NE
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 23357)	NA				46*		NE
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	NA					26*	NE

LI: Linezolid® (30µg; Oxoid™); VA: Vancomicina® (30µg; Liofilchem s.r.l.); CE: Cefuroxima® (30µg; Oxoid™); AZ: Aztreonam® (30µg; BD BBL™); PI: Piperacilina® (100µg; Oxoid™) CIM: Concentración Inhibitoria Mínima; NA: No activo NE: No ensayado; *mm: milímetros de los halos de inhibición (disco de 6 mm de diámetro) / promedio 2 ensayos.

El posible efecto inhibitorio contra *S. aureus* se encuentra relacionado con las altas concentraciones de fenoles, taninos y flavonoides. Diversos estudios en el campo de los productos naturales ubican a los compuestos fenólicos como las principales estructuras bioactivas presentes en las plantas medicinales. La acción antibacteriana se asocia con la presencia de los diferentes grupos hidroxilos, los cuales tienen la capacidad de modificar la permeabilidad celular al unirse a varios sitios responsables de la síntesis enzimática en la pared celular de las bacterias grampositivas [35,36]. Por otra parte, la inocuidad del extracto contra las bacterias gramnegativas se debe posiblemente a la alta selectividad de su membrana celular constituida por una bicapa asimétrica de lipopolisacáridos y fosfolípidos que controlan la difusión y transporte de ciertas moléculas [37].

La elevada capacidad mostrada por el extracto de **HBp** contra *S. aureus* es comparable con algunos ensayos reportados para los aceites y extractos obtenidos de las especies *B. boliviensis*, *B. darwinii*, *B. dentata*, *B. erioclada*, *B. latifolia*, *B. oreophila*, *B. arvidentata*, *B. psiadioides*, *B. reticulata*, *B. semiserrata*, *B. tola*, *B. trinervis*, *B. trimera* y *B. uncinella*. Sin embargo, algunas de estas especies también mostraron efecto contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterobacter*

cloacae, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, entre otras [10,11].

La especie *B. dracunculifolia* es motivo de interés para varios investigadores, en ese sentido, Barbosa y cols., (2022); encontraron en el extracto hidroalcohólico una acción inhibitoria contra *Staphylococcus pseudintermedius* a la CIM de 0,312 mg mL⁻¹ y concentración bactericida mínima (CBM) de 2,5 mg mL⁻¹ [38]. Otro estudio realizado con el extracto metanólico de las partes aéreas permitió determinar el potencial desinfectante contra *S. aureus* y *Trichophyton mentagrophytes* a la CIM de 200 µg mL⁻¹ [39]. Assumpção y cols., (2022); ensayaron el extracto hidroalcohólico de la especie *B. dracunculifolia* frente a cepas de *S. aureus*, aisladas de lesiones de mastitis en ganado bovino, estableciendo el efecto inhibitorio a una CIM de 1,25 mg mL⁻¹ [40]. Por su parte, Bonin y cols., (2020); estudiaron la citotoxicidad y la actividad antibacteriana del extracto etanólico al 70% v/v de esta misma especie, el cual fue activo contra las bacterias grampositivas *S. aureus*, *B. subtilis*, *B. cereus* en un rango de CIM entre 125 µg mL⁻¹ y 250 µg mL⁻¹ [41].

Otra investigación realizada por Calle y cols., (2017); evaluaron el efecto de los extractos etanólicos de *B. latifolia*, *B. papillosa*, *B. tola*, *B. pentlandii* y *B. boliviensis* contra nueve cepas ATCC. Los mismos a la concentración de 10 mg/0,2 mL solo presentaron actividad contra las variantes *S. aureus* (ATCC 25923) y *S. aureus*

subsp. *aureus* (ATCC 29213) [14]. Por otra parte, el ensayo antimicrobiano realizado con el extracto etanólico de las partes aéreas de *Baccharis concava* proporcionó una elevada capacidad inhibitoria para las bacterias *S. aureus* (CIM: 2,17 mg mL⁻¹), *S. epidermidis* (CIM: 6,95 mg mL⁻¹) y *S. pyogenes* (CIM: 6,95 mg mL⁻¹). Además, observaron su efecto contra la cepa gramnegativa *Salmonella Typhimurium* (CIM: 83,33 mg mL⁻¹), así como también para las levaduras *Candida albicans* (CIM: 27,78 mg mL⁻¹) y *Candida neoformans* (CIM: 41,67 mg mL⁻¹) [15]. Silva y cols., (2012); realizaron la comparación entre el efecto inhibitorio de los extractos metanólicos y los aceites esenciales de varias plantas medicinales. Los concentrados alcohólicos de *B. dracunculifolia* (CIM: 5,4 mg mL⁻¹), *V. polyanthes* (CIM: 3,3 mg mL⁻¹) y *M. chamomilla* (CIM: 1,2 mg mL⁻¹); mostraron una elevada acción contra *S. aureus*. De igual manera, el estudio reveló efecto inhibitorio frente a la cepa *E. coli* pero a concentraciones superiores a los 24 mg mL⁻¹, mostrando mayor resistencia de esta cepa frente a los extractos ensayados [42].

CONCLUSIONES

El estudio fitoquímico preliminar para el extracto de **HBp** evidenció la presencia en concentraciones moderadas de fenoles, flavonoides, taninos y cumarinas. Compuestos químicos que poseen núcleos aromáticos sustituidos con diversas funciones oxigenadas que son biosintetizados en la planta durante alguna etapa del estadio, así como por la influencia de los factores bióticos y abióticos. Por otra parte, el análisis antibacteriano llevado a cabo con **HBp** mostró actividad contra *S. aureus* a una CIM de 100 mg mL⁻¹. La especie *B. prunifolia* se puede considerar una fuente de nuevas moléculas bioactivas por aislar y elucidar con posible efecto antibiótico frente a ciertas enfermedades infecciosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Li HY, Yang WQ, Zhou XZ, Shao F, Shen T, Guan HY, Zheng J, Zhang LM. Antibacterial

and antifungal sesquiterpenoids: Chemistry, resource, and activity. *Biomolecules*. 2022; 12(9): 1271. doi: 10.3390/biom12091271

- [2] Khameneh B, Iranshahy M, Soheili V, Fazly Bazzaz BS. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019; 8: 118. doi: 10.1186/s13756-019-0559-6
- [3] Fikri H, Fechtali T, Timinouni, M, Zouheir Y, Mamoumi M. Structure activity modeling of essential oils compounds and plant secondary metabolites: a Mini review of Antimicrobial Activity. *Arab J Med Aromat Plants*. 2020; 6(1):85-91. doi: 10.48347/imist.prsm/ajmap- v6i1.20396
- [4] Retamozo MH, Silva CC, Tamayose CI, Carvalho JCS, Romoff P, Fávero OA, Ferreira MJP. Chemical constituents from Leaves of *Baccharis sphenophylla* (Asteraceae) and their antioxidant effects. *Plants (Basel)*. 2023; 12(6): 1262. doi.org/10.3390/plants12061262
- [5] Prada J, Ordúz-Díaz LL, Coy-Barrera E. *Baccharis latifolia*: una Asteraceae poco valorada con potencialidad química y biológica en el neotrópico. *R F C B*. 2016; 12(1): 92-105. doi.org/10.18359/rfcb.1858
- [6] Pinto AA, Ruano-González A, Ezzanad A, Pinedo-Rivilla C, Sánchez-Maestre R, Amaro-Luis JM. Bio-guided isolation of new compounds from *Baccharis* spp. as antifungal against *Botrytis cinerea*. *Metabolites*. 2022; 12(12): 1292. doi: 10.3390/metabo12121292
- [7] Briceño B, Morillo G. Catálogo abreviado de las plantas con flores de los páramos de Venezuela. Parte I. Dicotiledóneas (Magnoliopsida). *Acta Bot Venez*. 2002; 25(1): 1-46.
- [8] Romero-Benavides JC, Ortega-Torres GC, Villacis J, Vivanco-Jaramillo SL, Galarza-Urgilés KI, Bailon-Moscoso N. Phytochemical study and evaluation of the cytotoxic properties of methanolic extract from *Baccharis obtusifolia*. *Int J Med Chem*. 2018; 2018: 8908435. doi: 10.1155/2018/8908435
- [9] Rodríguez A, Óscar E, Roa A, Virginia P, Palacios O, Édgar A. Actividad antibacteriana

- y antioxidante de *Baccharis revoluta* Kunth. Nova. 2016; 14(25): 57-65.
- [10] Verdi LG, Brighente IM, Pizzolatti MG. Género *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. Quím Nova. 2005; 28(1): 85-94.
- [11] Gou J, Lu Y, Xie M, Tang X, Chen L, Zhao J, Li G, Wang H. Antimicrobial activity in Asteraceae: The selected genera characterization and against multidrug resistance bacteria. Heliyon. 2023; 9(4): e14985. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14985
- [12] Zampieri P, Tamayose CI, Fávero OA, Romoff P, Ferreira M. Two new flavonoids from the leaves of *Baccharis oblongifolia* (Ruiz and Pav.) Pers. (Asteraceae). Molecules. 2019; 24(17): 3198. doi:10.3390/molecules24173198
- [13] de Almeida NS, Ferraz A, Pedron C, Correa DS, Vieira LB, Antunes F, de Souza A. *Baccharis trimera* aqueous extract modulates inflammation and nociception in mice. Clin Phytosci. 2021; 7: 82. doi.org/10.1186/s40816-021-00309-w
- [14] Calle A, San Martín Á, Melgarejo M, Flores Y, Almanza GR. Evaluation of flavonoid contents and antibacterial activity of five Bolivian *Baccharis* species. Rev Bol Quim. 2017; 34(4): 112-122.
- [15] Rodriguez-Diaz M, Perez Acevedo F, Manosalva PM, Cerda JI, Martinez-Contreras C, Mora AY, Villagra NA, Bucarey SA, Barriga A, Escobar J, Martínez JL, Hidalgo AA. Antimicrobial activity and phytochemical characterization of *Baccharis concava* Pers., a native plant of the central Chilean coast. Molecules 2024, 29(7): 1654. doi.org/10.3390/molecules29071654
- [16] Lam-Gutiérrez A, Winkler R, Garrido-Ramírez ER, Rincón-Rosales R, Gutiérrez-Miceli FA, Peña-Ocaña BA, Guzmán-Albores JM, Ruíz-Valdiviezo VM. Antifungal activity of root extracts from *Baccharis salicina* on germination of uredospores of *Hemileia vastatrix*. Intl J Agric Biol, 2021; 25(5): 1075-1084. doi: 10.17957/IJAB/15.1766
- [17] Agudelo IJ, Isolabella SA, Filip R, Wagner ML, Ricco RA. *Baccharis spicata* (Lam) Baill: Polyphenol screening, determination of their antioxidant activity and their main polyphenolic metabolites. J Pharmacogn Phytochem. 2016; 5(6): 278-285.
- [18] Grecco SS, Félix MJP, Lago JHG, Pinto EG, Tempone AG, Ferreira MJP, Romoff P, Sartorelli P. Anti-trypanosomal phenolic derivatives from *Baccharis uncinella* C. DC. (Asteraceae). Nat Prod Commun. 2014; 9: 171-173.
- [19] Grecco SS, Reimão JQ, Tempone AG, Sartorelli P, Cunha OR, Ferreira MJP, Romoff P, Fávero OA, Lago JHG. *In vitro* antileishmanial and antitrypanosomal activities of flavanones from *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae). Exp Parasitol. 2012; 130: 141-145
- [20] Rojas-Vera J, Buitrago-Díaz AA, Velasco-Carrillo J. Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antibacteriana del extracto metanólico de los bulbos de *Crinum moorei* Hook F. Rev Fac Farm. 2021; 63(2): 18-26. doi.org/10.53766/REFA/2021.63.02.03
- [21] Tiwari P, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H. Phytochemical screening and extraction: A review. IPS. 2011; 1: 98-106.
- [22] Trease GE, Evans WC. Pharmacognosy. London, England: Saunders Publishers; 2002.
- [23] Shyamala-Gowri S, Vasantha K. Phytochemical screening and antibacterial activity of *Syzygiumcumini* (L.) (Myrtaceae) leaves extracts. Int J Pharm Tech Res. 2010; 2: 1569-1573.
- [24] Velasco J, Contreras E, Buitrago D, Velasco E. Efecto antibacteriano de *Virola sebifera* sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Ciencia. 2005; 13(4): 411-415.
- [25] Weng-Alemán Z, Álvarez MI, Díaz OE, Rodríguez M. Recobrado de *Salmonella* sp. conservadas por método simple a temperatura ambiente. Vaccimonitor. 2003; 12(3): 5-10.
- [26] Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing, 34th [Página Web] 2024 [acceso: 20 de junio de 2024]. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiolog>

- y/documents/m100/
- [27] Grecco SS, Ferreira MJP, Romoff P, Favero OA, Lago JHG. Phenolic derivatives from *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol.* 2012; 42: 21-24. doi.org/10.1016/j.bse.2011.12.014.
- [28] Loja-Herrera B, Alvarado-Yarasca Á, Salazar-Granara A, Ramos-Yica E, Jurado B. Cribado fitoquímico del *Baccharis latifolia* (R&P.) Pers. (chilca). *Rev Cubana Plant Med.* 2017; 22 (1): 1-7.
- [29] Ibáñez-Calero SL, Loayza-Afonso KE, Yapu-Tapia EL, Lizarazu J, Zeballos-Espinoza R, Solares-Girona T. A screening for natural colorants in the Zongo valley with probable antioxidant and/or photo-protector activities. *Investigación & Desarrollo.* 2016; 1(16): 5-24.
- [30] Mendonça LABM, Matias R, Zanella DFP, Porto KRA, Guilhermino JF, Moreira DL, Roel AR, Pott A, Carvalho CME. Toxicity and phytochemistry of eight species used in the traditional medicine of sul-mato-grossense, Brazil. *Braz J Biol.* 2020; 80(3): 574-581. doi: 10.1590/1519-6984.216406
- [31] Palomino-De-La-Gala R, Justil-Guerrero H, Arroyo-Acevedo J, Rojas-Armas J, Aguilar-Carranza C, Martínez-Heredia J, Cieza-Macedo E, García-Bustamante C, Herrera-Calderon O, Enciso-Roca E, Roberto Chávez- A, Dominguez-Huarcaya L. Protective effect of the ethanolic extracts of leaves of *Chuquiraga spinosa* Less and *Baccharis genistelloides* on benign prostatic hyperplasia in rats. *Pharmacogn J.* 2019; 11(5): 858-865. doi:10.5530/pj.2019.11.138
- [32] Kuete V. Potential of Cameroonian plants and derived products against microbial infections: a review. *Planta Med.* 2010; 76(14): 1479-1491. doi: 10.1055/s-0030-1250027
- [33] Silva DM, Costa PAD, Ribon AOB, Purgato GA, Gaspar DM, Diaz MAN. Plant extracts display synergism with different classes of antibiotics. *An Acad Bras Cienc.* 2019; 91(2): e20180117. doi: 10.1590/0001-3765201920180117
- [34] Dzoyem JP, Guru SK, Pieme CA, Kuete V, Sharma A, Khan IA, Saxena AK, Vishwakarma RA. Cytotoxic and antimicrobial activity of selected Cameroonian edible plants. *BMC Complement Altern Med.* 2013; 13: 78. doi: 10.1186/1472-6882-13-78
- [35] Vaou N, Stavropoulou E, Voidarou C, Tsigalou C, Bezirtzoglou E. Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms.* 2021; 9(10): 2041. doi.org/10.3390/microorganisms9102041
- [36] Alibi S, Crespo D, Navas J. Plant-derivatives small molecules with antibacterial activity. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(3): 231. doi: 10.3390/antibiotics10030231
- [37] Zgurskaya HI, López CA, Gnanakaran S. Permeability barrier of gram-negative cell envelopes and approaches to Bypass it. *ACS Infect Dis.* 2015; 1(11): 512-522. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00097
- [38] Barbosa EV, Assumpção YM, Teixeira IM, Pereira RFA, Ribeiro VP, Bastos JK, Cardoso CV, Liberal MHT, Penna BA, Rocha LM. In vitro comparison between antimicrobial and antibiofilm effects of Green Propolis and *Baccharis dracunculifolia* against *Staphylococcus pseudintermedius* isolate. *An Acad Bras Cienc.* 2022; 94(3): e20211103. doi: 10.1590/0001-3765202220211103
- [39] Bernardes CTV, Ribeiro VP, de Carvalho TC, Furtado RA, Furtado JC, Bastos JK. Disinfectant activities of extracts and metabolites from *Baccharis dracunculifolia* DC. *Lett Appl Microbiol.* 2022; 75(2): 261-270. doi:10.1111/lam.13725
- [40] Assumpção Y, Barbosa E, Pereira R, Rocha, Penna B. Comparative analysis between the in vitro performances of the hydroalcoholic extracts of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* against *Staphylococcus aureus*. *J Adv Vet Res.* 2022; 12(1): 68-72
- [41] Bonin E, Carvalho VM, Avila VD, dos Santos, NCA, Zanqueta ÉB, Lancheros CAC, Santos Previdelli IT, Ueda-Nakamura T, de Abreu Filho BA, Nunes do Prado I. *Baccharis dracunculifolia*: Chemical constituents, cytotoxicity and antimicrobial activity. *JSFT.*

2020; 120: 108920.
doi:10.1016/j.lwt.2019.108920

- [42] Silva NC, Barbosa L, Seito LN, Fernandes A Jr. Antimicrobial activity and phytochemical analysis of crude extracts and essential oils from medicinal plants. *Nat Prod Res.* 2012; 26(16): 1510-1514. doi: 10.1080/14786419.2011.564582.

Buitrago Díaz, Alexis: Farmacéutico, MSc en Química Analítica, Dr. en Química de Medicamentos, Profesor Asociado adscrito al Departamento de Análisis y Control de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela e Investigador activo del grupo “Biomoléculas Orgánicas”. Correo electrónico: albertbuitre@gmail.com. **Orcid, ID: Díaz, <https://orcid.org/0000-0001-6482-5907>**

Rojas Vera, Janne: Farmacéutica, MSc. en Química de Medicamentos, PhD. en Fitoquímica, profesora Titular adscrita al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida- Venezuela. Coordinadora del grupo de

investigación “Biomoléculas Orgánicas”. Correo electrónico: janne.rojas24@gmail.com. **Orcid, ID: Rojas, <https://orcid.org/0000-0001-5161-6778>**

Velasco, Judith: Licenciada en Bioanálisis, Esp. en Microbiología Clínica, PhD en Ciencias Médicas Fundamentales, profesora Titular adscrita a la Cátedra de Bacteriología, Dpto. de Microbiología y Parasitología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. Correo electrónico: judithvelasco2005@yahoo.es. **Orcid, ID: Velasco, <https://orcid.org/0000-0002-4579-2772>**

Meléndez González, Pablo: Doctor en Botánica Sistemática, Profesor Titular adscrito a la Cátedra de Farmacognosia, Departamento de Farmacognosia y Medicamentos orgánicos, Escuela de Farmacia, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. Correo electrónico: pablitoimerf@gmail.com. **Orcid, ID: Meléndez, <https://orcid.org/0009-0009-8034-2089>**

Artículo original

Comparación de los niveles tisulares de dos antimoniales leishmanicidas.

Comparison of tissue levels of two leishmanicidal antimonials.

Briceño-Páez Luisa Carolina^{1*}, Petit de Peña Yaneira², Vicuña-Fernández Nelson³, Guillen-Cañizares Juan Carlos¹, Vásquez Laura⁴, Scorza-Dagert José Vicente⁵.

¹Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida 5101-A, Venezuela. ²Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101-A, Venezuela. ³Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida 5101-A, Venezuela. ⁴Laboratorio de Farmacología, Escuela de Medicina, Extensión Valera, Universidad de Los Andes, Valera, Trujillo, 3101, Venezuela. ⁵Centro de Investigaciones Parasitológicas José Witremundo Torrealba, Núcleo Universitario Rafael Rangel (NURR), Trujillo, 3101, Venezuela.

Recibido: 15 de julio de 2024 –Aceptado: 15 de septiembre de 2024

RESUMEN

Desde hace décadas los antimoniales pentavalentes se han empleado en el tratamiento de la Leishmaniasis. Sin embargo, las diferencias estructurales de las formulaciones continuamente se relacionan con variaciones farmacocinéticas. Por lo tanto, se evaluó la distribución del antimonio y sus especies en tejidos de elevada y baja perfusión de ratas hembra a quienes se les administró una dosis única equivalente a 5 mg de Sb(V)/kg de un antimonial en fase experimental (Ulamina) y de una especialidad de amplio uso en la terapéutica clínica (Glucantime®). La especiación de antimonio se logró mediante el uso de un sistema de inyección en flujo-generación de hidruros acoplado a espectroscopia de absorción atómica. Los datos reflejaron que el antimonio se distribuyó en todos los órganos y tejidos estudiados, alcanzando la más alta concentración en riñón e hígado, y la más baja en músculo esquelético. Se evidenció que el Sb(V) se distribuyó en el siguiente orden posterior a la administración de Ulamina: riñón > pulmón > hígado = corazón > músculo esquelético. De manera similar, posterior a la administración de

Glucantime® la especie se cuantificó en: riñón > pulmón > hígado > corazón > músculo esquelético. Por su parte, la especie trivalente solo se detectó en algunos tejidos y órganos, reflejando mayores diferencias en la distribución en función del antimonial administrado.

PALABRAS CLAVE

Comparación, disposición, tejidos, leishmanicida, antimonio pentavalente, antimonio trivalente.

ABSTRACT

For decades, pentavalent antimonials have been used in the treatment of Leishmaniasis. However, structural differences in formulations are continually related to pharmacokinetic variations. Therefore, the distribution of antimony and its species was evaluated in high and low perfusion tissues of female rats to which a single dose equivalent to 5 mg of Sb(V)/kg of an experimental antimony (Ulamina) and a specialty widely used in clinical therapeutics (Glucantime®). Antimony speciation was achieved by using a flow injection-hydride generation system coupled to atomic

absorption spectroscopy. The data reflected that antimony was distributed in all organs and tissues studied, reaching the highest concentration in kidney and liver, and the lowest in skeletal muscle. It is evident that Sb(V) was distributed in the following order after the administration of Ulamine: kidney > lung > liver = heart > skeletal muscle. Similarly, after the administration of Glucantime® the species was quantified as: kidney > lung > liver > heart > skeletal muscle. For its part, the trivalent species was only detected in some tissues and organs, reflecting greater differences in distribution depending on the antimonial administered.

KEY WORDS

Comparison, availability, tissues, leishmanicide, pentavalent antimony, trivalent antimony.

INTRODUCCIÓN

La eficacia o toxicidad de un fármaco depende de su distribución a órganos y tejidos específicos, y explica en cierto grado, la falta de reciprocidad entre los niveles plasmáticos y los efectos que se observan [1]. Sin embargo, la investigación sobre la distribución de fármacos ha sido más limitada, al compararse con otros parámetros farmacocinéticos, debido en parte, a la dificultad para acceder a tejidos diana por razones éticas, y a la falta de herramientas experimentales confiables para evaluar el proceso de distribución, muy a pesar a la identificación de numerosos transportadores de fármacos [2]. No siempre existe un equilibrio completo y duradero entre la sangre y el tejido. Este hecho, justifica las estrategias de aplicación localizada de medicamentos, cuyo objetivo es administrar fármacos en sitios diana que de otro modo serían virtualmente inaccesibles [3]. Durante décadas los antimoniales pentavalentes han sido el tratamiento de primera línea contra la leishmaniasis. Mundialmente se cuenta con dos formulaciones comerciales donde el antimonio se encuentra bajo la forma de antimoniato de meglumina o estibogluconato sódico. Estas diferencias estructurales a menudo se relacionan

con las variaciones farmacocinéticas que se observan al emplear estos medicamentos [4]. Aun cuando estas formulaciones han sido utilizadas durante largo tiempo, el mecanismo de acción del antimonio no es comprendido del todo, existiendo actualmente dos modelos principales de su mecanismo de acción: el modelo profármaco y el modelo de Sb(V) activo. En el segundo de ellos, el Sb(V) tiene efectos antileishmanicos intrínsecos [4,5], mientras que en el modelo profármaco, los compuestos de antimonio pentavalente son profármacos que ejercen su actividad contra los parásitos de *Leishmania* después de una reducción *In Vivo* a Sb(III) en las células del huésped [6]. Finalmente la especie trivalente induce la apoptosis mediante la activación de estrés oxidativo e incremento del Ca^{2+} intracelular [4,5,7].

Después de la administración intramuscular, el antimonio se absorbe rápidamente alcanzando concentraciones máximas entre las 0,5-2 horas [4, 8,9-11]. Investigaciones sobre la distribución de antimonio (^{124}Sb) marcado radiactivamente en humanos voluntarios sanos, han dado como resultado la mayor acumulación del mismo en hígado > tiroides > corazón [12]. En monos *Rhesus*, 55 días después de la administración durante 21 días, los mayores niveles de antimonio fueron encontrados en tiroides > uñas > hígado > vesícula biliar > bazo [13]. En ratas, posterior a 21 días de tratamiento, la distribución 24 horas después, alcanzó los mayores niveles en bazo > riñón > tiroides > hígado, no reportándose unión a proteínas [4,14]. En la piel, al Jaser et al. [11]. identificaron un leve retraso en la distribución del antimonio en este órgano, al ser comparado con la sangre completa, observándose que a las 2,1 h el antimonio logra la C_{max} en la piel, mientras que en solo 1,5 h en sangre completa. Al evaluar las biopsias de piel de pacientes con leishmaniasis cutánea y pacientes sanos tratados con una dosis de 10 mg/kg/día de estibogluconato de sodio durante 10 días, los autores, no encontraron diferencias significativas en los niveles obtenidos (C_{max} 5,02 ± 1,43 y 6,56 ± 2,01 µg/g, respectivamente) [11]. No obstante, otras investigaciones en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con 10-20 mgSb/kg/día reflejaron mayores niveles que oscilaron entre 8,32-70,68 µg/g, después de 20 días de tratamiento [15] y con 20 mgSb/kg/día los

niveles alcanzados fueron $7,46 \pm 7,7 \mu\text{g/g}$ [16]. Respecto a la eliminación, la vía renal es la principal vía de excreción de antimonio; oscilando la depuración renal ajustada al peso entre 0,086-0,144 L/h/kg [8,17]. En la mayoría de los estudios, el antimonio se excreta por medio de la orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la dosis con un tiempo de vida media entre 1,7-2,02 h. [8,9,11,17,18]. Miekeley et al., (2009); determinaron las especies de antimonio, Sb(III) y Sb(V) respectivamente, y reportaron la primera evidencia de la conversión *In Vivo* de las especies iónicas de antimonio del antimoniato de meglumina [19]. El contenido de Sb(III) ha resultado insignificante al analizar las formulaciones farmacéuticas de antimonio pentavalente, sin embargo, posterior a su administración, se observaron concentraciones de Sb(III) en orina de $111 \mu\text{g/L}$ 11 días después de la última inyección de antimoniato de meglumina [4,20]. Investigaciones realizadas en monos reflejaron que la proporción de la especie trivalente de antimonio aumentó de 5% a 50% entre el día 1 y 9, durante un ciclo de tratamiento por 21 días con antimoniato de meglumina, lo que infiere que los niveles de Sb(III) en el plasma aumentan progresivamente a expensas de fase terminal de eliminación lenta [13]. Al ser los antimoniales alternativas terapéuticas eficaces, este trabajo presenta datos de distribución de antimonio y sus especies una vez administrada una dosis única de un antimonial experimental y se compara con un antimonial de amplio uso en la comunidad médica en el tratamiento de la leishmaniasis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales: Setenta y seis ratas hembra BIOULA: *Sprague Dawley*, del bioterio de la Universidad de Los Andes, con un peso promedio de $240 \pm 17 \text{ g}$ y de la misma edad, fueron empleadas en esta investigación. Durante el ensayo los animales tuvieron libre acceso al agua de bebida y a dieta convencional de Ratarina (Protinal®). De manera aleatoria, se formaron dos grupos de treinta y seis animales, que a su vez, conformaron nueve grupos de cuatro animales cada uno, a los que se les administró los antimoniales en estudio. Cuatro

animales fueron tomados como control. A lo largo del estudio, los animales se mantuvieron en condiciones ambientales controladas a una temperatura aproximada de 19°C (temperatura ambiental). Los experimentos fueron realizados bajo lineamientos en normas éticas nacionales [21], y el protocolo experimental fue aprobado por el comité de Bioética del BIOULA.

Dosis, muestreo, protocolo farmacocinético: Cada uno de los 36 animales que conformaron los dos grupos de estudio recibieron mediante inyección única intraperitoneal una dosis de Ulamina [22] (pentacloruro de antimonio y N-metil glucamina $0,3 \text{ g/mL}$ de Sb(V). Lote 2006) o Glucantime® (Aventis, antimoniato de meglumina, ampolla de $1,5 \text{ g/5 mL}$. Lote 805025) equivalente a 5 mg Sb(V)/kg . Los cuatro animales que formaron el grupo control no recibieron ninguna formulación leishmanicida, solo se les administró una dosis de anestésico para la toma de muestras (Pentobarbital sódico, grado USP, 50 mg/kg). Una vez administradas las formulaciones, se tomaron muestras de órganos y tejidos (corazón, pulmón, hígado, riñón y músculo esquelético) en diferentes intervalos (0,25 – 0,75 – 1 – 2 – 4 – 8 – 12 – 24 horas). La sangre remanente en los tejidos, fue removida empleando agua $18\text{M}\Omega$ a 25°C , proporcionada por un sistema Barnstead NANOpure Infinity® UV (Iowa, USA). El uso de papel absorbente fue necesario con el fin de remover el excedente de agua. Cada tejido fue pesado y almacenado en empaques de polietileno, liofilizado empleando un liofilizador LYOVAC GT2 Leybold heraeus. (Hessen, Alemania), y refrigerado a -4°C hasta su posterior análisis.

Determinación de antimonio y sus especies en matrices biológicas: Un sistema de inyección en flujo y generación de hidruros, acoplado a espectroscopia de absorción atómica (IF-GH-EAA) [23], fue empleado para la cuantificación de antimonio y sus especies en los diferentes tejidos.

Análisis farmacocinético: Los datos aportados por cada animal, fueron empleados en el estudio farmacocinético de ambas formulaciones leishmanicidas. Se determinó el valor promedio y la desviación estándar para cada grupo. Con estos datos, se consiguieron las curvas de concentración promedio de la especie antimonial versus tiempo, en cada tejido en estudio. La concentración

máxima (C_{max}) y el tiempo para alcanzar la C_{max} , fue determinado mediante el reconocimiento visual de las gráficas de concentración versus tiempo, los cuales fueron confirmados mediante el uso del programa computarizado PK solutions, versión 2.0 (Summit Research Services, Montrose, Colorado) aplicando un modelo no compartimental, basado en la teoría de momento estadístico. La prueba t-student para muestras independientes fue utilizada para establecer si hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo. El programa

estadístico SPSS (versión 18), fue para el análisis estadístico de los datos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se determinó la concentración de antimonio y sus especies, en tejidos de ratas BIOULA: *Sprague Dawley* sanas a las que se les administró una dosis equivalente a 5 mg/kg peso de Ulamina y Glucantime® respectivamente. La Tabla 1, muestra los niveles promedio de antimonio en cada uno de los tejidos analizados en los lapsos de toma de muestras.

TABLA 1.

Concentraciones promedio (ng/g) de Sb total en tejidos posterior a la administración intraperitoneal de Ulamina y Glucantime® en dosis equivalente a 5 mg Sb(V)/Kg en ratas BIOULA: *Sprague Dawley* sanas.

Antimonial	Tejido	C promedio (ng/g) ± DE								
		Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Ulamina	Hígado	3470 ±270	2103 ±118	1594 ±146	783 ±75	539 ±39	456 ±46	255 ±35	354 ±31	265 ±31
	Riñón	39222 ±1606	35504 ±974	15618 ±689	10592 ±198	5823 ±180	4582 ±150	1791 ± 97	2638 ± 153	1438 ± 149
	Corazón	3517 ±147	2432 ±129	1474 ±106	1053 ±98	606 ±54	180 ±7	150 ±8	433 ±9	372 ±8
	Pulmón	11942 ±325	8237 ±112	5545 ±190	3341 ±200	738 ±40	238 ±20	179 ±8	181 ±6	250 ±7
	Músculo esquelético	3456 ±167	2653 ±56	1869 ±154	513 ±26	248 ±38	46 ±1	38 ±5	14 ±2	33 ±6
Glucantime®	Hígado	2763 ±174	1926 ±98	1548 ±80	1310 ±69	405 ±54	321 ±15	224 ±5	238 ±9	224 ±14
	Riñón	69247 ±2655	46818 ±1275	33467 ±1016	18095 ±476	13822 ±1331	13548 ±687	7428 ±309	2625 ±196	1717 ±119
	Corazón	2687 ±54	2924 ±68	1680 ±72	1595 ±55	224 ±22	60 ±3	71 ±3	64 ±2	55 ±3
	Pulmón	9630 ±299	8417 ±292	7399 ±257	4226 ±188	1129 ±66	475 ±20	334 ±32	335 ±25	327 ±21
	Músculo esquelético	2668 ±168	1865 ±89	1661 ±99	970 ±59	139 ±11	76 ±2	43 ±1	32,8 ±0,3	33 ±2

C promedio: concentración promedio; DE: desviación estándar.

En todos los tejidos analizados, fue posible detectar niveles de antimonio posterior a la administración de ambas preparaciones leishmanicidas. En todos los casos, las concentraciones máximas se obtuvieron entre las 0,25-0,5h. Tanto para Ulamina como Glucantime®, la mayor concentración de antimonio (Sb total) fue encontrada en el riñón, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos valores (Ulamina=39222 ± 1606 ng/g,

Glucantime®= 69247 ± 2655 ng/g; P=0,000). El segundo órgano con niveles más elevados del metal fue el pulmón, alcanzando concentraciones de 11942 ± 325 ng/g en el caso de Ulamina y 9630 ± 299 ng/g, con Glucantime®, mientras que, la concentración más baja se ubicó en el músculo esquelético, siendo para Ulamina 3456 ± 167 ng/g y para Glucantime® 2668 ± 168 ng/g.

Adicionalmente, la metodología analítica empleada permitió cuantificar las especies de

antimonio en los diferentes tejidos estudiados. La Tabla 2, presenta los niveles de la especie pentavalente de antimonio, en los diferentes

intervalos de toma de muestra una vez suministrada ambas formulaciones.

TABLA 2.

Concentraciones promedio (ng/g) de Sb(V) en tejidos posterior a la administración intraperitoneal de Ulamina y Glucantime® en dosis equivalente a 5 mg Sb(V)/Kg en ratas BIOULA: *Spague Dawley* sanas.

Antimonial	Tejido	C promedio (ng/g) ± DE								
		Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Ulamina	Hígado	3188 ±270	1915 ±116	1434 ±147	662 ±67	459 ±37	388 ±44	214 ±34	272 ±30	178 ±31
	Riñón	37883 ±1607	34300 ±1000	14946 ±685	10148 ±201	5546 ±180	4361 ±149	1653 ±106	2482 ±149	1318 ±152
	Corazón	3336 ±138	2314 ±123	1403 ±108	996 ±97	562 ±54	112 ±5	82 ±6	333 ±8	289 ±9
	Pulmón	11674 ±309	8122 ±105	5449 ±190	3210 ±200	610 ±42	107 ±17	23 ±9	ND	ND
	Músculo esquelético	3456 ±167	2653 ±56	1869 ±154	513 ±26	248 ±38	46 ±1	38 ±5	14 ±2	33 ±6
Glucantime®	Hígado	2578 ±170	1823 ±92	1492 ±73	1294 ±67	405 ±54	321 ±15	224 ±5	238 ±9	224 ±14
	Riñón	65341 ±2556	43614 ±1307	32327 ±996	16967 ±734	13282 ±1320	12988 ±673	7301 ±323	2486 ±94	1582 ±116
	Corazón	2610 ±55	2831 ±68	1605 ±74	1553 ±55	177 ±25	ND	ND	ND	ND
	Pulmón	9630 ±299	8417 ±292	7399 ±257	4226 ±188	1129 ±66	475 ±20	334 ±32	335 ±25	327 ±21
	Músculo esquelético	2564 ±169	1760 ±88	1585 ±101	904 ±58	113 ±11	43 ±3	8 ±2	ND	ND

C promedio: concentración promedio; DE: desviación estándar. ND: no detectable.

Para Ulamina y Glucantime®, las concentraciones máximas de Sb(V) se obtuvieron en el riñón, seguidas por el pulmón, siendo en todos los órganos el tiempo máximo para alcanzarlo 0,25 o 0,5 h. Referente a la cantidad de Sb(V) disponible en cada uno de los tejidos, en el caso de Ulamina sigue el orden siguiente: riñón > pulmón > hígado = corazón > músculo esquelético. De manera similar, posterior a la administración de Glucantime® se mantiene el orden siguiente: riñón > pulmón > hígado > corazón > músculo esquelético. A pesar de estas similitudes, destaca el hecho de que posterior a la administración de Ulamina en el corazón el descenso de las concentraciones ocurre de manera gradual hasta 8 h posterior a la administración de la dosis, sin embargo, luego de este tiempo se observa un aumento progresivo de los niveles. Con el fin de lograr una mejor observación del grado de distribución del Sb(V) se calculó el coeficiente de partición tejido/plasma (Kp) con la concentración máxima alcanzada en ambas entidades, mediante la

fórmula $Kp = Ct/Cp (1-E)$. Donde Ct (ng/g) y Cp (ng/mL) corresponde a la concentración máxima obtenida en el tejido y en el plasma respectivamente, valores previamente reportados por Petit y col., [24] y E representa la proporción de extracción del tejido. Debido a que el antimonio es principalmente excretado por la orina [25,26] el valor de E se iguala a cero para todos los tejidos.

Como se muestra en la Fig. 1 los mayores niveles de antimonio pentavalente se encuentran en el riñón, seguido por el pulmón, mientras que el hígado, corazón y músculo esquelético presentan similar afinidad por esta especie, para ambas formulaciones evaluadas. Sin embargo, es de destacar, que los niveles de antimonio pentavalente en el riñón se duplican cuando se administra Glucantime® con relación a los niveles obtenidos posterior a la administración de Ulamina, lo que infiere una mayor afinidad y distribución del antimonio en el riñón cuando se administra Glucantime®.

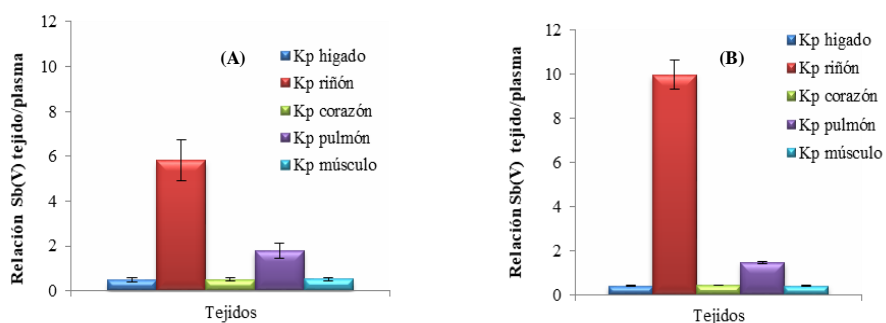


Fig. 1 Relación de los niveles de antimonio pentavalente tejido/plasma (Kp) obtenidos a la concentración máxima, posterior a la administración de Ulamina (A) y Glucantime® (B).

Por otro lado, al evaluar el comportamiento de la especie trivalente de antimonio fue posible detectar el metal solo en algunos tejidos. La Tabla

3, muestra los niveles de Sb(III), en los diferentes intervalos de toma de muestra una vez administrada ambas formulaciones.

TABLA 3.

Concentraciones promedio (ng/g) de Sb(III) en tejidos posterior a la administración intraperitoneal de Ulamina y Glucantime® en dosis equivalente a 5 mg Sb(V)/Kg en ratas BIOULA: *Sprague Dawley* sanas.

Antimonial	Tejido	C promedio (ng/g) ± DE								
		Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Ulamina	Hígado	282 ±11	189 ±9	160 ±8	121 ±10	80 ±6	68 ±8	42 ±4	82 ±1	87 ±3
	Riñón	1339 ±96	1204 ±57	672 ±29	445 ±26	276 ±26	220 ±17	137 ±15	157 ±13	120 ±7
	Corazón	181 ±10	118 ±8	71 ±5	57 ±2	45 ±4	68 ±5	68 ±2	100 ±3	83 ±2
	Pulmón	269 ±17	115 ±11	95 ±4	131 ±5	127 ±2	131 ±5	156 ±10	181 ±6	250 ±7
	Músculo esquelético	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Glucantime®	Hígado	184 ±7	103 ±7	56,54 ±8,23	15,85 ±2,11	ND	ND	ND	ND	ND
	Riñón	3906 ±155	3204 ±121	1140 ±73	1127 ±34	540 ±34	560 ±15	127 ±22	140 ±13	135 ±12
	Corazón	77 ±3	93 ±3	75 ±4	42 ±2	47 ±3	60 ±3	71 ±3	64 ±2	55 ±3
	Pulmón	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Músculo esquelético	104 ±2	106 ±4	76 ±3	66 ±3	26 ±3	33 ±2	34 ±1	37 ±1	28 ±1

C promedio: concentración promedio; DE: desviación estándar. ND: no detectable.

Los gráficos del logaritmo de la concentración de Sb(III) (ng/g de tejido seco) en función del tiempo (Fig. 2), reflejan la concentración máxima alcanzada de Sb(III) y el tiempo en que es posible obtenerla, así como el descenso progresivo de las concentraciones a lo largo de tiempo.

Posterior a la administración de Ulamina el Sb(III) solo fue detectado en el hígado, riñón, corazón y pulmón. A diferencia, cuando se empleó Glucantime® la especie trivalente fue cuantificada en el hígado, riñón, corazón y músculo esquelético. Sobresale que, empleando Ulamina la porción

terminal de las curvas del logaritmo de concentración vs tiempo presentan una pendiente positiva en todos los tejidos; sin embargo, este

comportamiento no se observa una vez administrado Glucantime®.

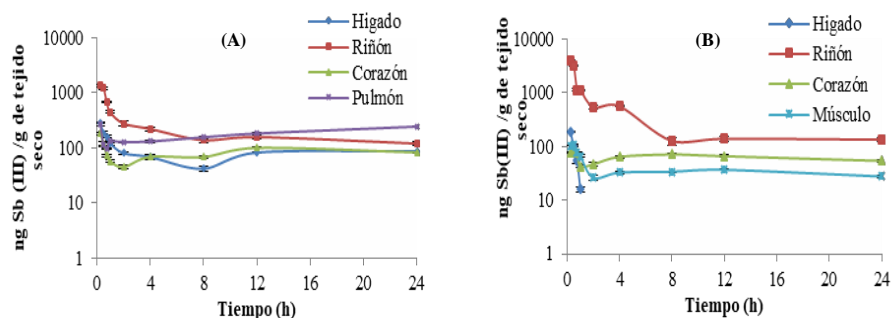


Fig. 2 Curvas de concentración (ng/g) versus tiempo de Sb(III), en tejidos posterior a la administración de una dosis única de Ulamina (A) y Glucantime® (B) respectivamente, equivalente a 5 mg Sb(V)/kg.

Es evidente que la distribución y afinidad de la especie trivalente por los diferentes tejidos es dependiente de la formulación antimonial suministrada. Posterior a la administración de Ulamina el coeficiente de partición tejido/plasma (K_p) (Fig. 3) muestra que los mayores niveles la especie trivalente se encuentra en el riñón. En órganos como el pulmón e hígado se observa una afinidad semejante mientras que en el corazón esta es menor. En el caso de la administración de

Glucantime®, este coeficiente (Fig. 3) también demuestra la gran afinidad de la especie trivalente por el riñón. Al comparar los niveles obtenidos en este tejido con ambas formulaciones, es posible observar como las concentraciones encontradas con Glucantime® triplican los valores obtenidos con Ulamina. En órganos como el hígado, corazón y músculo esquelético la afinidad de la especie por los tres tejidos es semejante.

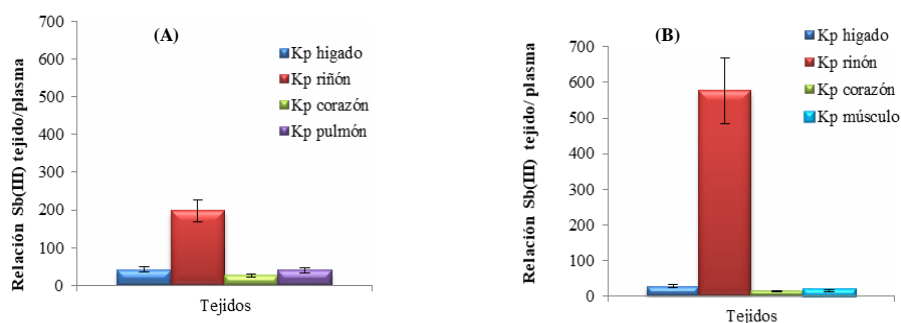


Fig. 3 Relación de los niveles de antimonio trivalente tejido/plasma (K_p) obtenidos a la concentración máxima, posterior a la administración de Ulamina (A) y Glucantime® (B).

CONCLUSIONES

Fue posible determinar que el antimonio se distribuye en todos los órganos estudiados, alcanzando la concentración más elevada en riñón e hígado, y la más baja en músculo esquelético. Destaca el hecho, de que posterior a la

administración de Ulamina en el corazón el descenso de las concentraciones de Sb(V) ocurre de manera gradual hasta 8 h posterior a la administración de la dosis, sin embargo, luego de este tiempo se observa un aumento progresivo de los niveles, lo que podría suponer una redistribución de la especie en este tejido. Los datos infieren que la conversión a la especie antimonio Trivalente ocurre más rápidamente con Ulamina

que con Glucantime. En órganos que se consideran de distribución (corazón, pulmón y músculo) las concentraciones son más altas con Ulamina que con Glucantime®. Para ambas formulaciones, la permanencia de Sb (III) en el corazón podría favorecer a la cardiotoxicidad ampliamente documentada de los antimoniales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Onetto AJ, Sharif S. Drug Distribution. En StatPearls Publishing [Página web] 2023 [acceso: 24 de octubre de 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567736/>
- [2] Lin JH. Tissue distribution and pharmacodynamics: a complicated relationship. *Curr Drug Metab.* 2006; 7(1): 39- 65. doi: 10.2174/138920006774832578.
- [3] Müller M, de la Peña A, Derendorf H. Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Distribution in Tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(5):1441–1453. doi:10.1128/AAC.48.5.1441-1453.2004
- [4] Kip AE, Schellens JHM, Beijnen JH, Dorlo TPC. Clinical Pharmacokinetics of Systemically Administered Antileishmanial Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(2): 151-176. doi: 10.1007/s40262-017-0570-0.
- [5] Frézard F, Demicheli C, Ribeiro RR. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. *Molecules.* 2009; 14(7): 2317-36. doi: 10.3390/molecules14072317.
- [6] Baiocco P, Colotti G, Franceschini S, Ilari A. Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. *J Med Chem.* 2009; 52(8): 2603-12. doi: 10.1021/jm900185q.
- [7] Mookerjee Basu J, Mookerjee A, Sen P, Bhaumik S, Sen P, Banerjee S, Naskar K, Choudhuri SK, Saha B, Raha S, Roy S. Sodium antimony gluconate induces generation of reactive oxygen species and nitric oxide via *Leishmania donovani*-infected macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(5): 1788-97. doi: 10.1128/AAC.50.5.1788-1797.2006.
- [8] Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, Saravia NG. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Infect Dis.* 2007; 195(4): 602-8. doi: 10.1086/510860.
- [9] Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988; 82(1): 69-72.
- [10] Zaghoul IY, Radwan MA, Al Jaser MH, Al Issa R. Clinical efficacy and pharmacokinetics of antimony in cutaneous leishmaniasis patients treated with sodium stibogluconate. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50(11):1230-7. doi: 10.1177/0091270009347674.
- [11] Al Jaser M, el-Yazigi A, Kojan M, Croft SL. Skin uptake, distribution, and elimination of antimony following administration of sodium stibogluconate to patients with cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(2):516-9. doi: 10.1128/AAC.39.2.516.
- [12] Abdallah A, Saif M. Trace studies with antimony 124 in man. En: Wolstenholme GEW, O'Connor M, editors. *Bilharziasis.* London: Churchill; 1962. pp. 287–309.
- [13] Friedrich K, Vieira FA, Porrozzini R, Marchevsky RS, Miekeley N, Grimaldi G Jr, Paumgarten FJ. Disposition of antimony in rhesus monkeys infected with *Leishmania braziliensis* and treated with meglumine antimoniate. *J Toxicol Environ Health A.* 2012; 75(2):63-75. doi: 10.1080/15287394.2012.624826.
- [14] Coelho DR, Miranda ES, Saint-Pierre TD, Paumgarten FJ. Tissue distribution of residual antimony in rats treated with multiple doses of meglumine antimoniate. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014; 109(4): 420-7. doi: 10.1590/0074- 0276140030.
- [15] Dorea JG, Merchan-Hamann E, Ryan DE, Holzbecher J. Retention of antimony in skin

- biopsies of Leishmaniasis patients after treatment with N-methylglucamine antimoniate. *Clin Chem.* 1990; 36(4): 680–2.
- [16] Neves DB, Caldas ED, Sampaio RN. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis-relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Trop Med Int Health.* 2009; 14(12): 1515-22. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02408.x.
- [17] Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet.* 1980; 2(8188): 226-9. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90120-8.
- [18] Jaser MA, el-Yazigi A, Croft SL. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharm Res.* 1995; 12(1): 113-6. doi: 10.1023/a:1016251023427.
- [19] Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Anal Bioanal Chem.* 2002; 372(3): 495-502. doi: 10.1007/s00216-001-1213-7.
- [20] Ferreira Cdos S, Martins PS, Demicheli C, Brochu C, Ouellette M, Frézard F. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinyl-glycine, cysteine and glutathione. *Biometals.* 2003; 16(3): 441-6. doi: 10.1023/a:1022823605068.
- [21] Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias. Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Código de Bioética y Bioseguridad. Segunda edición. Caracas (Venezuela) 2002. pp. 1-35
Disponble en:
<https://antoniorondonlugo.com/wp-content/uploads/2007/06/bioetica.pdf>
- [22] Scorza-Dagert JV, Morales C, Petit Y, Vásquez L, Rojas E, Scorza JV. Síntesis de un complejo antimomial pentavalente (Ulamina) y su aplicación experimental para el tratamiento de leishmaniasis cutánea localizada en Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* 2006; 46(1): 59-65.
- [23] Petit de Peña Y, Vielma O, Burguera JL, Burguera M, Rondón C, Carrero P. On-line determination of antimony(III) and antimony(V) in liver tissue and whole blood by flow injection – hydride generation – atomic absorption spectrometry. *Talanta.* 2001; 55(4): 43-54. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(01\)00483-0](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(01)00483-0)
- [24] Petit de Peña Y, Vicuña-Fernández N, Briceño-Páez L, Guillen-Cañizares J, Vásquez L, Scorza-Dagert JV. Estudio farmacocinético comparativo de dos antimoniales pentavalentes empleados en la leishmaniasis cutánea en Venezuela. *Rec Fac Farm.* 2013; 55(1):18-25.
- [25] Al Jaser M, Radwan M, Zaghoul I. Pharmacokinetics and tissue distribution of antimony(v) after multiple intramuscular administrations in the hamster. *Saudi Pharm J.* 2006; 14(1): 52-58.
- [26] Bernareggi A, Rowland M. Physiologic modeling of cyclosporin kinetics in rat and man. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1991; 19(1): 21-50. doi: 10.1007/BF01062191.
- Briceño, Luisa:** Farmacéutico (2005), Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Doctor en Química Analítica (2015), Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Profesor Asistente, adscrito a la Facultad de Farmacia y Bioanálisis (2016–presente) Universidad de Los Andes. Mérida- Venezuela. Correo electrónico: briceolc@gmail.com **Orcid ID:** **Briceño**, <https://orcid.org/0000-0001-8289-5175>
- Petit de Peña, Yaneira:** Licenciada en Química (1984) Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Profesor Instructor ULA, 1985. PhD. Química Analítica Universidad de Córdoba, España y ULA, Venezuela 1995. Profesora Titular, Jubilada, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Correo electrónico: ypetit@gmail.com **Orcid ID Petit de Peña:** <https://orcid.org/0000-0002-2010-8444>
- Vicuña, Nelson:** Médico Cirujano (1967) Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Maestría en Farmacología Clínica (1975) Universidad de Emory, EEUU. Becario Posdoctorado en

Farmacología Clínica (1977) Universidad de Texas. EEUU. Profesor Titular Jubilado de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina ULA. Correo electrónico: ngvicunar@gmail.com
Orcid ID: Vicuña: <https://orcid.org/0000-0002-7012-0812>

Guillen, Juan: Farmacéutico (2002) Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Maestría en Química Analítica (2006). Doctor en Química Analítica (2015) Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Profesor Agregado de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes (2007–presente). Correo electrónico: juanguillen29@gmail.com **Orcid ID: Guillen:** <https://orcid.org/0000-0001-5674-8366>

Vásquez, Laura: Médico Cirujano. Magister Scientiae en Protozoología (2001) Instituto Experimental José Witremundo Torrealba,

Universidad de Los Andes. Doctor en Ciencias Médicas (2006) Centro de Microscopía Electrónica, Universidad de Los Andes. Profesora Titular (Farmacología y Toxicología) Escuela de Medicina Extensión Valera, Universidad de Los Andes. Correo electrónico: lavasquez60@gmail.com **Orcid ID: Vásquez:** <https://orcid.org/0000-0001-5777-0733>

Scorza, José: Farmacéutico egresado de la Universidad de Los Andes con Maestría en Protozoología (ULA). Miembro del Instituto Experimental José Witremundo Torrealba. Autor de trabajos publicados a nivel Nacional e Internacional. Conferencista y expositor en talleres de actualización en terapéutica (Leishmaniasis). Correo electrónico: jvscorz@yahoo.com **Orcid ID: Scorza:** <https://orcid.org/0000-0001-5412-4226>